

BEST AVAILABLE COPY



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) RU (11) 2 055 834 (13) C1  
(51) МПК<sup>6</sup> C 07 D 211/34, A 61 K 31/445

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21). (22) Заявка: 5011390/04, 10.04.1992  
(30) Приоритет: 09.08.1990 JP 2-212752  
(46) Дата публикации: 10.03.1996  
(56) Ссылки: Европейская заявка N 259227, кл. C 07D 211/34, 1986.  
(62) Первичная заявка, из которой выделена настоящая: 4895046/04

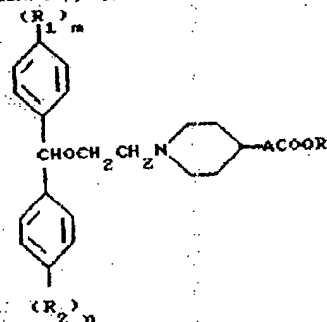
(71) Заявитель:  
Санкио Компани Лимитед (JP)  
(72) Изобретатель: Хироши Фукуми (JP),  
Тосиаки Сакамото (JP), Митсуо  
Сугияма (JP), Такеси Ямагути (JP), Есио  
Иизука (JP)  
(73) Патентообладатель:  
Санкио Компани Лимитед (JP)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ (БЕНЗГИДРИЛОКСИЭТИЛПИПЕРИДИЛ)АЛИФАТИЧЕСКОЙ КИСЛОТЫ ИЛИ ИХ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫЕ СОЛИ

## (57) Реферат:

Использование: в химико-фармацевтической промышленности.  
Сущность изобретения. производные (бензгидрилоксиэтилпиперидил) алифатической кислоты ф-лы 1, где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> - одинаковые или разные и означают галоген или C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - алкил. R<sub>3</sub> - водород или C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - алкил. A - насыщенная или ненасыщенная углеводородная группа C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>, причем группа A содержит по крайней мере 2 атома углерода в линейной цепи между пиперидиновой группой и карбоксильной, m и n = 0 или 1, обладающие антигистаминной, антиаллергической и антиастматической активностью. 3 з. п. ф-лы.

2 табл. Структура соединения ф-лы 1:



RU 2 055 834 C1

RU 2 055 834 C1



RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) RU (11) 2 055 834 (13) C1  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> C 07 D 211/34, A 61 K 31/445

(12) ABSTRACT OF INVENTION

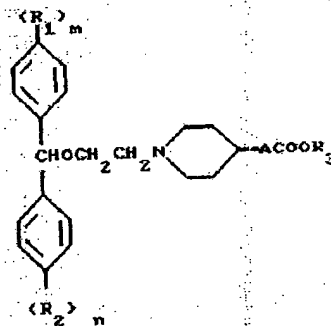
(21), (22) Application: 5011390/04, 10.04.1992  
(30) Priority: 09.08.1990 JP 2-212752  
(46) Date of publication: 10.03.1996  
(62) Earlier application: 4895046/04

(71) Applicant:  
Sankio Kompani Limited (JP)  
(72) Inventor: Khironi Fukumi[JP],  
Tosiaki Sakamoto[JP], Mitsuo  
Sugijama[JP], Takesi Jamaguti[JP], Esio  
Iizuka[JP]  
(73) Proprietor:  
Sankio Kompani Limited (JP)

(54) DERIVATIVES (BENZHYDRYL OXYETHYLPIPERIDYL) ALIPHATIC ACID OR THEIR PHARMACEUTICALLY  
ACCEPTABLE ACID ADDITIVE SALTS

(57) Abstract:

FIELD: chemical and pharmaceutical  
industry. SUBSTANCE: desired derivatives  
have formula I R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> where R and  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> are the same or different and  
represent halide or R<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> is hydrogen  
or C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, A represents saturated or  
unsaturated hydrocarbon group



group A contains at least 2 carbon atoms  
being displaced in linear chain between  
piperidine and carboxyl group, m and n being  
0 or 1. Proposed compounds have  
antihistaminic, antiallergic and  
antiasthmatic activity. EFFECT: improves  
quality of desired product. 4 cl, 2 tbl

RU 2 055 834 C1

RU 2 055 834 C1

Изобретение относится к ряду новых производных 1-[(2-бензгидрилоксиэтил)-4-пиперидил]алифатической кислоты, обладающих отличной антигистаминной, антиаллергической и антиастматической активностью, которые не дают побочных эффектов, характерных для соединений с активностью такого типа. Изобретение предусматривает также способы и композиции, в которых используются такие соединения, а также методы их получения.

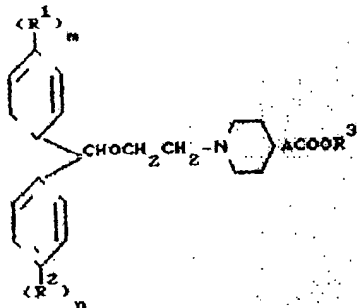
Некоторые производные 1-[(2-бензгидрилоксиметил)-4-пиперидил]уксусной кислоты, обладающие активностью, аналогичной активности соединений настоящего изобретения, раскрыты в Японской патентной заявке Кокаи N ShO 63-68 564 (которая эквивалентна [1] однако активности соединений настоящего изобретения существенно выше активности известных соединений; соединения настоящего изобретения обладают также мощным ингибирующим эффектом в отношении накопления эозинофила в бронхоальвеолярной жидкости и не дают побочных эффектов, характерных для большинства антигистаминных препаратов, заметных седативных эффектов (сонливость), не создают ощущения сухости во рту и т.п. Кроме этого, они обладают низкой токсичностью и поэтому можно ожидать их широкого применения в лечении и профилактике связанных с гистамином нарушений, особенно астмы и аллергии.

Кроме указанного выше известного способа, в Японской Патентной заявке Кокаи N Hii 2-212 472, которая опубликована позже даты приоритета настоящей заявки, но раньше даты ее подачи, раскрываются некоторые производные

1-[(2-бензгидрилоксиэтил)-4-пиперидил]уксусной кислоты, обладающие активностью аналогичной активности соединений настоящего изобретения, но которые отличаются от соединений настоящего изобретения тем, что последние имеют другие алифатические кислотные группы по сравнению с уксусно-кислотной группой известных соединений.

В соответствии с настоящим изобретением предусматриваются новые соединения:

производные (бензгидрилоксиэтилпиперидил)алифатической кислоты общей формулы (1):



(1) в которой R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> одинаковые или разные и означают галоген или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, R<sup>3</sup> водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкил, А представляет собой алифатическую насыщенную или ненасыщенную, имеющую

по крайней мере, одну двойную или тройную углерод-углеродную связь, углеводородную группу с разветвленной или неразветвленной цепью, содержащую от 2 до 8 атомов углерода, причем указанная группа А содержит, по крайней мере, 2 атома углерода в линейной цепи между пиперидиновой группой и карбоксильной группой, m и n имеют одинаковые значения или отличаются друг от друга и каждый равен 0 или 1, или их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

Настоящее изобретение также предусматривает использование заявленного соединения в качестве активного ингредиента в композиции для лечения или профилактики связанных с гистамином нарушений, таких как аллергия или астма, у млекопитающих, включая, например, людей, которая включает эффективное количество антигистамина в смеси с фармацевтически применимым носителем или разбавителем, где антигистамин представляет собой, по крайней мере, одно соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений формулы (1) и их фармацевтически применимых солей и сложных эфиров.

В соединениях настоящего изобретения, в которых R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой алкильную группу, такая группа может представлять собой алкил нормального или разветвленного строения, содержащий 1-6 углеродных атомов. Примерами таких групп могут служить метил, этил, такая цепь может содержать алкильные боковые цепочки. Группа, представляющая А, может быть насыщенной или она может включать, по крайней мере, одну двойную или тройную углерод-углеродную связь.

В том случае, когда такая группа ненасыщена, она предпочтительно содержит 1 или 2 ненасыщенные углерод-углеродные двойные или тройные связи, более предпочтительно она содержит 1 или 2 двойные связи, 1 тройную связь или 1 двойную и 1 тройную связь.

Примерами насыщенных групп, представленных символом А, могут служить этилен, триметилен, пропилен (1-или 2-метилэтилен), тетраметилен, 1-метилтриметилен, 2-метилтриметилен, 3-метилтриметилен, пентаметилен, 1-метилтетраметилен, 1-пропилэтилен, гексаметилен, 1-метилпентаметилен, 1-пропилтриметилен, гептаметилен, 1-пропилтетраметилен, октаметилен и 1-пропилпентаметилен. Примеры

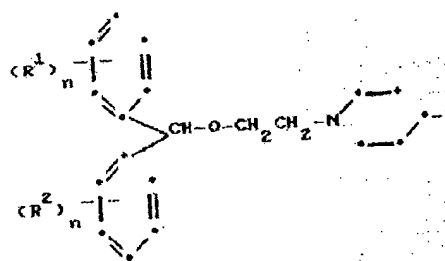
ненасыщенных групп включают винилден (-CH=CH-), 1-метилвинилден [-CH=C(CH<sub>3</sub>)-], 1-пропенилен (-CH<sub>2</sub>CH=CH-), 2-пропенилен (-CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 1-бутенилен (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-), 3-бутенилен (-CH=CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,3-бутадиенилен (-CH=CH-CH=CH-), 1-метил-1-бутенилен (-CH=CH-CH=CH-), 1-метил-1-бутенилен [-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)-], 1-пентенилен [-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-], 4-пентенилен [-CH=CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-], 1-пропаргилвинилден [-CH=C(CH<sub>3</sub>)CH=CH-], 1-метил-1-пентенилен [-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)-], 1-гексенилен [-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-], 5-гексенилен [-CH=CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-], 1-гептенилен [-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-], 1,3-гептадиенилен

$[-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-]$  и 1-октенилен  $[-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}=\text{CH}-]$  Предпочтительными являются алкиленовые группы, содержащие 2-7 углеродных атомов и алкениленовые группы, содержащие 2 или 3 углеродных атома, например винилен, триметилен, пентаметилен, гептаметилен, 1-метилэтилен, 1-метилпрометилен, 1-метилтетраметилен и 1-пропенилен, и наиболее предпочтительными группами являются алкиленовые группы, содержащие 3 или 5 углеродных атомов.

С целью избежания путаницы в предыдущем параграфе атом углерода соседний к карбокси группе,  $-\text{COOH}$  в формуле (1) пронумерован, как находящийся в положении 1.

Соединение формулы (1), в которых  $\text{R}^3$ -водород, представляют собой карбоновые кислоты и поэтому образуют сложные эфиры с подходящими спиртами. К природе такого эфира не применяются какие-либо особые ограничения при условии, что при применении в терапии он является фармацевтически применимым, т. е. его активность не снижается (или снижается не приемлемым образом), а его токсичность не увеличивается (или увеличивается не приемлемым образом), по сравнению с действием свободной кислоты. Поскольку предполагается, что активным агентом является карбоновая кислота, природа эфирной группы не оказывает значительного влияния на активность и любое различие в активностях между двумя различными эфирами одной и той же карбоновой кислоты, по-видимому, является результатом различных скоростей абсорбции в метаболизме млекопитающих. Следовательно, в терапевтических целях следует выбирать сложноэфирную группу таким образом, чтобы она оптимизировала абсорбцию, как хорошо известно, в данной области медицины.

Сложные эфиры настоящего изобретения могут быть представлены следующей формулой (1a):



(1a) в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и A имеют

$\text{A} = \text{COOR}^3$ ,

указанные выше значения, а  $\text{R}^3$  представляет собой сложноэфирную группу.

Соединения настоящего изобретения могут также образовывать соли с катионом, например:

с атомами металлов, особенно щелочных металлов таких как натрий, калий и литий; атомами щелочно-земельных металлов таких как кальций и барий; и другими атомами, например железа, магния и алюминия;

с аммониевой группой; катионами, являющимися производными триалкиламина, например триэтиламина или триметиламина, или таких других органических оснований, как прокаин, дибензиламин, фенетиламин, 2-фенилэтилбензиламин, этиноламин, полигидроксиалкиламин или N-метилглюкозамин, и

основными аминокислотами, такими как лизин, аргинин, орнитин или гистидин. Среди указанных выше соединений предпочтительными являются соли щелочного металла или основной аминокислоты.

Кроме того, когда соединения формулы (1) находятся в виде сложного эфира они могут образовывать соли с кислотами, например:

с минеральной кислотой, особенно галоидоводородной кислотой, например, хлористоводородной кислотой, фтористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой или иодистоводородной кислотой, или другими минеральными кислотами, например, серной кислотой, азотной кислотой, перхлорной кислотой, угольной кислотой или фосфорной кислотой.

С такими органическими карбоновыми кислотами, как оксалиновая, малеиновая, янтарная, фумаровая, яблочная или лимонная;

с сульфокислотами, например, алкансульфокислотой или галоалкансульфокислотой, такой как метансульфокислота, триформатансульфокислота или этансульфокислота, или с арилсульфокислотой, такой как

бензосульфокислота или п-толуолсульфокислота, и такой аминокислотой, как глутаминовая кислота или аспаргиновая кислота.

Среди перечисленных выше соединений предпочтительными являются соли минеральной кислоты или органической карбоновой кислоты.

Соединения настоящего изобретения, содержащие двойную связь, могут образовывать цис- и транс-изомеры. Кроме этого, такие соединения могут содержать один или более асимметричных углеродистых атомов и таким образом могут образовывать оптические изомеры. Хотя все такие вещества представлены единой молекулярной формулой, настоящее изобретение охватывает как индивидуальные выделенные изомеры, так и смеси, включая рацематы. При использовании методов стереоспецифического синтеза могут быть непосредственно получены индивидуальные изомеры; с другой стороны, если получают смесь изомеров, то индивидуальные изомеры могут быть получены традиционными методами расщепления.

Предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются производные

(бензгидрилоксиэтилпиперидил), алифатической кислоты, в которых  $\text{R}^1$  и/или  $\text{R}^2$  представляют собой атом галогена, производные (бензгидрилоксиэтилпиперидил)алифатической кислоты, в которых  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  каждый

RU 2055834 C1

RU 2055834 C1

представляет собой атом фтора,

производные  
(бензгидрилоксиэтилпиперидил)алифатическо  
й кислоты, выбранный из группы,  
содержащей:

метил 3-(1-(2-бис)  
4-фторфенил(метоксиэтил)-4-пиперидил-Е)-ак  
рилат,

этил  
3-(1-(2-бис)4-фторфенил(метоксиэтил)-4-пипе  
ридил)акрилат;

этил  
4-(1-(2-бис)4-фторфенил(метоксиэтил)-4-пипе  
ридил)бутират;

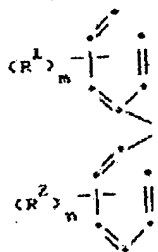
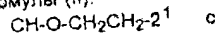
этил  
6-(1-(2-бис)4-фторфенил(метоксиэтил)-4-пипе  
ридил)-гексаноат;

этил  
8-(1-(2-бис)4-фторфенил(метоксиэтил)-4-пипе  
ридил)-октанат;

этил  
3-(1-(2-бис)4-фторфенил(метоксиэтил)-4-пипе  
ридил)-2-метилпропионат;

этил  
6-(1-(2-бис)4-фторфенил(метоксиэтил)-4-пипе  
ридил)-2-метилгексаноат.

Соединения настоящего изобретения  
могут быть получены различными способами  
хорошо известными в данной области для  
получения соединений такого типа. Так,  
например, они могут быть получены по  
реакции соединения формулы (II):

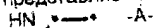


соединением формулы (III):

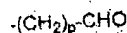
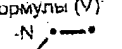
$\text{Z}^2-\text{COOR}^1$ , в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $m$  и  $n$  имеют  
указанные выше значения;

$\text{R}^1$  представляет собой атом водорода или  
сложноэфирную группу, такую как указанные  
для  $\text{R}^2$ , и

(i)  $\text{Z}^1$  представляет собой атом галогена, а  
 $\text{Z}^2$  представляет собой группу формулы (IV):

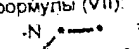


(ii)  $\text{Z}^1$  представляет собой группу  
формулы (V):

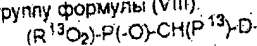


$\text{Z}^2$  представляет собой группу формулы (VI):  
 $(\text{R}^{12}\text{O})_2-\text{P}(\text{O})-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{B}$  или

(iii)  $\text{Z}^1$  представляет собой группу  
формулы (VII):



группу формулы (VIII):



в которой  
 $\text{R}^{12}$  алкильную группу, содержащую 1-4  
углеродных атомов;  $\text{R}^{13}$  представляет собой  
атом водорода, алкильную группу,

содержащую 1-4 углеродных атома или  
алкинильную группу, содержащую 3 или 4  
углеродных атома (например, пропаргильную  
группу или 2-бутильную группу);

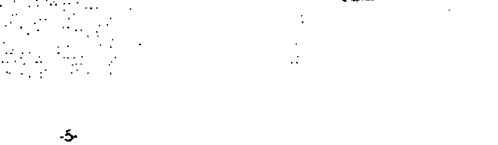
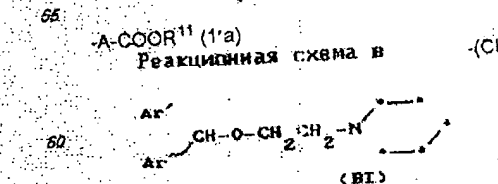
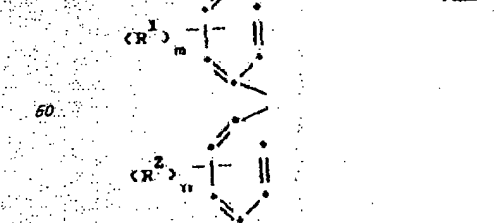
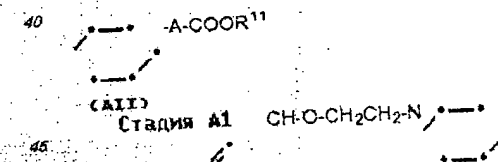
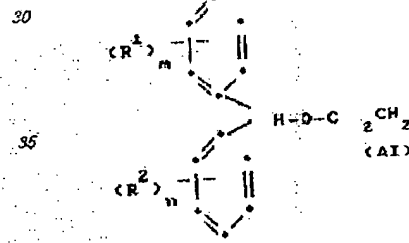
В представляет собой углерод-углеродную  
связь, алкиленовую группу, содержащую 1-4  
углеродных атома или алкениленовую группу,  
содержащую 2-4 углеродных атома; D  
представляет собой алкиленовую группу,  
содержащую 1-7 углеродных атома или  
алкениленовую группу, содержащую 2-7  
углеродных атомов; а равно 0 или  
представляет собой целое число в интервале  
1-4.

Атом галогена представленный индексом  
 $\text{Z}^1$  предпочтительно представляет собой атом  
хлора, брома или йода.

Если желательно, то любая  
углерод-углеродная двойная или тройная  
связи в боковой цепи, присоединенной к  
пиперидиновой группе могут быть далее  
гидрированы и/или, если желательно, в том  
случае, когда  $\text{R}^1$  представляет собой атом  
водорода, такое соединение может быть  
этерифицировано, и/или, если желательно, в  
том случае, когда  $\text{R}^1$  представляет собой  
сложноэфирную группу, такое соединение  
может быть гидролизвано.

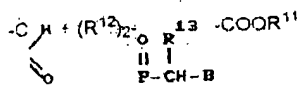
Если говорить более подробно, то такие  
соединения могут быть получены в  
соответствии с проиллюстрированными ниже  
схемами реакций A, B и C:

Реакционная схема HA -x + HN

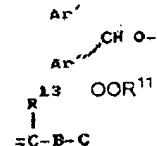


RU 2055834 C1

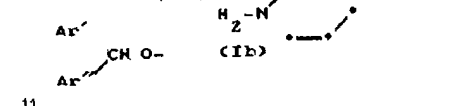
RU 2055834 C1



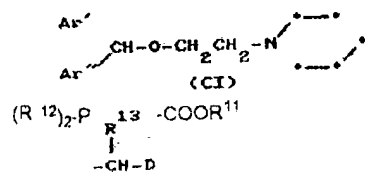
(VII)

Стадия-B1 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N-...-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH

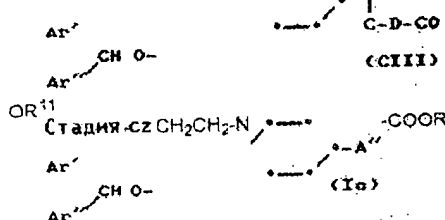
(VIII)

Стадия-B2 CH<sub>2</sub>C

Реакционная схема C = O +



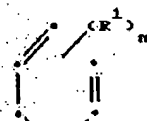
(CII)

Стадия-C1 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N-...-R<sup>13</sup>

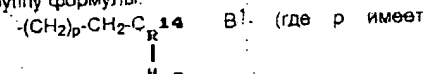
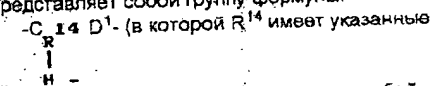
11 in the above formulae.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> in the above formulae:R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, n, p, A, B, D,  
as defined above;A, B, D, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> andR<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup> areR<sup>13</sup> are as defined above;

X represents a halogen atom, preferably a chlorine, bromine or iodine atom;

Ar represents a group of formula B  
приведенных выше формулах R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, m, n,  
p, A, B, D, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> имеют указанные  
выше значения;X представляет собой атом галогена,  
предпочтительно, хлор, бром или йод; Ar  
представляет собой группу формулы:

Ar' представляет собой группу формулы:

(в которых R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, m и n имеют указанные  
выше значения); A' представляет собой  
группу формулы:указанные выше значения; B' представляет  
собой углерод-углеродную связь или  
алкиленовую группу, содержащую 1-4  
углеродных атома; а R<sup>14</sup> представляет собой  
атом водорода или алкильную группу,  
содержащую 1-4 углеродных атома; а A'  
представляет собой группу формулы:указанные выше значения, а D' представляет собой  
алкиленовую группу, содержащую 1-7  
углеродных атома).В определении B и D каждая из C<sub>1-4</sub> и  
C<sub>3-7</sub> алкиленовых групп может представлять  
собой метиленовую группу или высшую  
алкиленовую группу или алкилиленовую  
группу, содержащую соответствующее число  
атомов углерода, с обозначением группы,  
обозначенной символом A, и такие группы  
предпочтительно представляют собой  
триметилен, пентаметилен и  
гептаметиленовую группу или группу  
формулы: -CH<sub>2</sub>CH=CH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH=CH- или  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH=CH-.В реакционной схеме A соединение  
формулы (1) получают по реакции  
галогенсодержащего соединения формулы  
(AI) с пиперидиновым соединением формулы  
(AII) в присутствии основания в среде  
инертного растворителя.Не имеется конкретных ограничений к  
природе основания, используемого в данной  
реакции, при условии отсутствия вредного  
влияния на любую часть молекул реагентов и  
любое основание, обычно применяемое в  
реакциях дегидрогалогенизации  
конденсации, может использоваться и в этом  
случае. Примерами используемых оснований  
могут служить такие карбонаты щелочных  
металлов, как карбонат натрия и карбонат  
калия, такие кислые карбонаты щелочных  
металлов, как бикарбонат натрия и  
бикарбонат калия; такие органические амины,  
как триэтилпиперидин, 4-диметиламинопиперидин,  
N-метилморфолин и ДВУ (1,8-дизабицикло  
(5,4,0)-ундец-7-ен). Предпочтительными  
веществами являются карбонаты щелочных  
металлов и бикарбонаты щелочных металлов.На природу используемого растворителя  
не накладывается каких-либо конкретных

RU 2055834 C1

RU 2055834 C1

ограничений при условии отсутствия его нежелательного влияния на ход реакции или используемые реагенты и его способности растворять реагенты, по крайней мере, в некоторой степени. Примерами подходящих растворителей могут служить такие ароматические углеводороды, как бензол, толуол или ксилол; такие спирты как метанол, этанол или пропанол; такие кетоны, как ацетон, метил этил кетон или метил изобутил кетон; а также амиды, особенно амиды жирных кислот, такие как диметилформамид или диметилацетамид. Предпочтительными растворителями являются кетоны и амиды.

Реакцию можно проводить в широком температурном интервале и точная температура реакции не имеет решающего значения. Как правило, удобно проводить реакцию при температуре в интервале от комнатной до 150°C предпочтительно при 80-120°C. Время, требуемое для осуществления реакции, также может изменяться в широких пределах в зависимости от многих факторов, главным образом от температуры реакции и природы реагентов. Однако в случае проведения реакции в указанных выше предпочтительных условиях обычно достаточным будет время в интервале 1-30 ч (предпочтительно 3-16 ч).

Если желательно, то соединения формулы (1'a), в которой R<sup>11</sup> представляет собой атом водорода, могут быть получены гидролизом соответствующего соединения, в котором R<sup>11</sup> представляет собой сложноефирную группу.

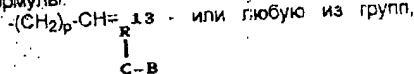
Реакцию гидролиза можно проводить традиционными методами, например путем взаимодействия сложного эфира с основанием (например, гидроксидом щелочного металла, таким как гидроксид натрия или калия или таким карбонатом щелочного металла, как карбонат натрия или калия) в среде инертного растворителя (например, такого водного спирта, как водный раствор метанола или этанола, или водного раствора простого эфира, например, тетрагидрофурана или диоксана) при подходящей температуре, например, в интервале от комнатной до 100°C (предпочтительно, в интервале от комнатной температуры до 80°C), обычно в течение времени от 100 мин до 24 ч (предпочтительно, от 20 мин до 3 ч).

Если желательно, то соединения формулы (1'a), в которой R<sup>11</sup> представляет собой сложноефирную группу, могут быть получены этерификацией соответствующего соединения, в котором R<sup>11</sup> представляет собой атом водорода соединением формулы R<sup>3</sup>-X (в которой R<sup>3</sup> и X имеют указанные выше значения). Реакцию этерификации можно проводить тем же способом, что и реакцию со стадии A1 с использованием аналогичных условий, реакции, оснований и растворителей.

Соединения формулы (AI) используемые в качестве исходных материалов на этой стадии являются хорошо известными веществами или могут быть легко получены хорошо известными методами (например, методом, описанным в J. Med. Chem. 23, 149 (1980)).

С помощью реакций согласно реакционной схеме получают соединения формулы (1), в

которой A представляет собой группу формулы:



представленных радикалом A' (где A', B и P имеют указанные выше значения), т.е. соединения формул (BIII) и (b).

На стадии B1 способ B в соединении формулы (BIII) получают обработкой фосфонатного соединения формулы (BI) основанием с получением карбаниона и затем проводят реакцию между полученным карбанионом и альдегидом формулы (BI).

На природу используемого основания не накладывается конкретного ограничения при условии, что такое основание не оказывает вредного побочного влияния на любую часть молекулы соединения формулы (BI), (BII) или (BIII) и может использоваться любое основание, способное генерировать карбанион из фосфонатных соединений такого типа. Примерами оснований, которые могут использоваться в такой реакции, могут служить такие гидриды щелочных металлов, как гидрид лития или натрия; такие алкиллитиевые соединения, как метиллитий или бутиллитий; такие алкиламиды лития, как литий диизопропиламид или литий дициклогексиламид; также сильные соединения щелочных металлов, как 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан натрия или лития. Среди таких соединений

предпочтительными являются гидриды щелочных металлов.

На природу используемого растворителя не накладывается какого-либо конкретного ограничения при условии отсутствия вредного действия на ход реакции или используемые реагенты и способности растворять реагенты, по крайней мере, в некоторой степени. Примерами подходящих оснований могут служить такие эфиры, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; а также углеводороды, предпочтительно ароматические углеводороды, такие как бензол или толуол. Среди них предпочтительными соединениями являются простые эфиры.

Реакцию можно проводить в широком температурном интервале и конкретная температура реакции не имеет решающего значения. Как правило, удобно проводить реакцию получения карбаниона при температуре -70-50°C (предпочтительно, -20-10°C), а реакцию карбаниона с соединением формулы (BI) при температуре -100-50°C (предпочтительно в интервале от 0°C до комнатной температуры). Время, требуемое для проведения реакции, может изменяться в широких пределах в зависимости от многих факторов, главным образом от температуры реакции и природы реагентов. Однако при условии проведения реакции в указанных выше предпочтительных условиях требуемое время для получения карбаниона обычно лежит в интервале от 30 мин до 3 ч, а для реакции карбаниона с соединением формулы (BI) в интервале от 30 мин до 6 ч (предпочтительно от 1 до 3 ч).

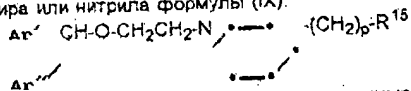
В соединении формулы (BIII), в которой R<sup>11</sup> представляет собой сложноефирную группу, соответствующее производное карбоновой кислоты формулы

RU 2055834 C1

RU 2055834 C1

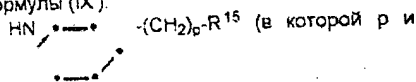
(BIII), в которой R<sup>11</sup> представляет собой атом водорода, может быть получено гидролизом, осуществляемым по способу, аналогичному описанному для необязательной стадии в конце реакционной схемы А.

Соединение формулы (BI), используемое в качестве исходного материала на этой стадии может быть получено по реакции сложного эфира или нитрила формулы (IX):



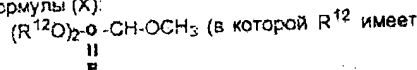
(в которой Ar<sup>r</sup>, p и Ar<sup>r</sup> имеют указанные выше значения, а R<sup>15</sup> представляет собой группу формулы -COOR<sup>16</sup> (в которой R<sup>16</sup> представляет собой сложноэфирную группу в определении для радикала R<sup>11</sup>) или нитрильную группу с восстанавливающим агентом (например, таким гидридом алюминия, как диизобутилалюминий гидрид) в среде инертного растворителя (например, такого эфира, как тетрагидрофуран) при подходящей температуре, лежащей, например, в интервале от -78°C до комнатной температуры, обычно в течение времени от 30 мин до 5 ч.

Соединение формулы (IX) может быть получено по реакции соединения формулы (AI) (реакционную схему А) с соединением формулы (IX<sup>\*</sup>):



по способу, аналогичному описанному в стадии AI (реакционная схема А).

Соединение формулы (BI), в которой p равно 0 может быть также получено по реакции соединения (CI) (см реакционную схему C) с фосфонатным соединением формулы (X):



указанные выше значения) и реакции полученного в результате соединения с кислотой (например, минеральной кислотой такой как хлористоводородная кислота) в присутствии воды при подходящей температуре, например, при комнатной температуре, обычно в течение времени от 30 мин до 5 ч.

На стадии B2 реакционной схемы В соединение формулы (Ib) получают каталитическим восстановлением соединения формулы (BIII). Реакцию можно проводить в атмосфере водорода и в присутствии катализатора и инертного растворителя.

На этой стадии можно использовать любой катализатор, применяемый для каталитического гидрирования, и примерами таких катализаторов могут служить палладий на угле, платиновая чернь и родий на угле, среди которых предпочтительным является палладий на угле. Давление водорода в такой реакции предпочтительно в 1-10 раз превышает атмосферное (более предпочтительно в 1-4 раза выше атмосферного).

Природа используемого растворителя не имеет решающего значения при условии, что он не связывает вредного влияния на ход реакции или на используемые реагенты и

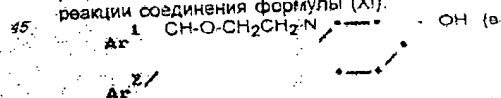
способен, по крайней мере, частично растворять реагенты. Примерами подходящих растворителей могут служить такие спирты, как метанол или этанол; также простые эфиры, как диоксан или тетрагидрофуран. Среди них предпочтительными веществами являются спирты.

Реакцию можно проводить в широком температурном интервале и выбор конкретной температуры не имеет решающего значения. Как правило, удобно проводить такую реакцию при температуре в интервале 0-100°C (предпочтительно 10-30°C). Время, требуемое для проведения реакции, также может изменяться в широком диапазоне в зависимости от многих факторов, главным образом от температуры реакции и природы реагентов. Однако при условии осуществления реакции в предпочтительных условиях указанных выше обычно достаточно проводить реакцию в течение времени от 10 мин до 10 ч (более предпочтительно от 10 мин до 3 ч).

Соединение формулы (Ib), в которой R<sup>11</sup> представляет собой атом водорода, может быть получено гидролизом соответствующего соединения, в котором R<sup>11</sup> представляет собой сложноэфирную группу, а соединения формулы (Ib), в которой R<sup>11</sup> представляет собой сложноэфирную группу, может быть получено этерификацией соответствующего соединения, в котором R<sup>11</sup> представляет собой атом водорода с соединением формулы R<sup>3</sup>-X (в которой R<sup>3</sup> и X имеют значения, указанные выше), причем реакцию проводят по способу, аналогичному описанному для необязательной стадии в реакционной схеме А.

В реакционной схеме С соединение формулы (1), в которой А представляет собой группу А<sup>1</sup> (которая определена выше), т.е. соединение (1c), может быть получено в соответствии со стадиями C1 и C2, которые аналогичны стадиям B1 и B2 реакционной

схемы В и которые можно проводить с использованием тех же условий и реагентов. Соединение формулы (CI), используемое в качестве исходного материала в этой реакционной схеме может быть получено по реакции соединения формулы (XI):



которой Ar<sup>1</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют указанные выше значения) с окисляющим агентом (например, смесью диметил сульфоксида и оксалил хлорида) в среде инертного растворителя (например, хлористого метилена) при температуре -70-50°C в течение времени от 10 мин до 1 ч. С другой стороны, такое соединение может быть получено по реакции соединения формулы (AI) (см. реакционную схему А) с 4-пиперидином, в условиях, аналогичных описанным, для реакции соединения формулы (AI) с соединением формулы (AII) на стадии AI реакционной схемы А.

После завершения любой из указанных реакций желаемый продукт с каждой стадии может быть выделен из реакционной смеси традиционными методами. Так, например, один из подходящих методов включает фильтрацию нерастворимого материала, если

RU 2055834 C1

RU 2055834 C1



он имеется (например, катализатора) из реакционной смеси с последующей отгонкой растворителя. С другой стороны, растворитель может быть удален дистилляцией с последующим добавлением воды и после этого смесь экстрагируют несмешивающимся с водой растворителем и растворитель удаляют дистилляцией. В том случае, когда желаемый продукт представляет собой производное карбоновой кислоты или другого растворимого в воде соединения, его можно выделять добавлением воды в реакционную смесь, экстракцией смеси не смешивающимся с водой растворителем, подкислением водного слоя, например, разбавленной хлористоводородной кислотой, экстракцией смеси не смешивающимся с водой растворителем и отгонкой растворителя. Желаемый продукт, если необходимо, может быть дополнительно очищен такими традиционными методами, как перекристаллизацией, и/или различными хроматографическими приемами, главным образом колонной хроматографией или препаративной тонкослойной хроматографией.

Липеридильные производные алифатической кислоты настоящего изобретения, как следует из представленных ниже биологических данных, обладают отличной антигистаминной, антиаллергической и антиастматической активностями и отличной ингибирующей активностью в отношении накопления эозинофилов в бронхоальвеолярной жидкости. В соответствии с этим такие соединения используются в качестве терапевтических агентов для лечения или профилактики различных нарушений, связанных с гистамином, особенно таких аллергических заболеваний, как риниты или хроническая уртикария, либо астма.

В связи с этим соединения настоящего изобретения могут использоваться для лечения таких нарушений и для этой цели могут формироваться в виде традиционных фармацевтических препаратов, хорошо известных в данной области. Так например, такие соединения могут применяться орально, например, в виде таблеток, капсул, гранул, порошков, сиропов, спреев, ингаляций и других известных форм, или парентерально, например, путем инъекций, в виде спреев, ингаляций, глазных капель, липких пластырей или свечей.

Такие фармацевтические препараты могут быть получены традиционными методами и могут содержать известные присадки общепринятого типа, например, связующие вещества, наполнитель, дезинтеграторы, смазочные агенты, стабилизаторы, корригенты и т.п. в зависимости от предполагаемого назначения и формы препарата. Дозировка будет зависеть от состояния, возраста и веса тела пациента, а также от природы и тяжести нарушения подлежащего лечению, однако в случае орального применения взрослым пациентом обычная общая дневная дозировка составляет 0,01-50 мг и она может применяться в виде одной дозы или раздельных доз, например, 1-3 раза в день.

Испытания импр 1. Ингибирующее влияние на пассивную кожную

анафилаксию (ПКА) крыс.

Согласно методу Mota'S (J.Mota, Immunology 7, 681-699 (1964); была получена антисыворотка (256-кратный ПКА титр) крыс против яичного альбумина и разбавлена 4-кратно физиологическим раствором. Самцы крыс SD (возраст 5 недель) были использованы в качестве испытуемых животных, каждая группа содержала по 4 животных. Крысы были сенсibilизированы путем введения подкожно 0,05 мл разбавленного антисывороточного раствора в дорсальное положение. Через 48 ч после этой инъекции суспензия тестируемого соединения в водном 0,5% -ном (вес./об.) растворе трафаканта была введена крысам орально, после чего их в течение дня не кормили, а через 60 мин им была сделана инъекция в каудальную вену 5 мл/кг массы тела физиологического раствора, содержащего 0,4% -ного (вес./об.) яичного альбумина и 1% -ного (вес./об.) голубого Эванса. Через 30 мин после последней инъекции крысы были умерщвлены диоксидом углерода, и экссудат голубого Эванса был определен в дорсальной части внутри у кожи в соответствии с методом Harada's (Harada и др. J.Pharm.Pharmac 23, 218-219 (1971)).

Результаты, полученные на группах испытуемых животных, которые были обработаны тестируемым соединением, были обобщены с целью оценки степени ингибирования путем сравнения со средним количеством выделившегося красителя в контрольной группе, которая не получила тестируемого соединения.

Степень ингибирования рассчитывали по следующему уравнению:

Степень ингибирования (%) =  $(1 - B/A) \times 100$ , где A количество красителя, выделившегося в контрольной группе;

B количество красителя, выделившегося в группе испытуемых животных.

Результаты приведены в табл. 1.

Испытания импр 2. Влияние на бронхостенотоз у сенсibilизированных морских свинок.

В качестве испытуемых животных были выбраны самцы морских свинок линии Hartley (вес примерно 400-500 г). Эти животные были сенсibilизированы по методу Морриса (H.R.Morris, Br.J.Pharmac. 67, 179-184 (1979)). Этим животным были сделаны инъекции подкожно и интритрибушино дважды, каждый раз инъекция содержала 25 мг яичного альбумина (степень 5, Sigma интритрибушино). Через 7 дней после второй из этих проведенных через неделю инъекций животные были оставлены без пищи на один день, а затем животные были обработаны аэрозолем яичного альбумина (10 мг/мл). Все животные после такой обработки ответили конвульсиями, свидетельствующими о расстройстве дыхания, вызванном сужением воздушных путей, в течение 6 мин.

За 60 мин до ингаляторной провокации яичным альбумином одно из тестируемых соединений, приведенных в табл. 2, орально ввели каждому из животных. Соединение считалось эффективным, если у животного не наблюдалось конвульсий в течение 6 мин ингаляции.

Результаты приведены в табл. 2.

Испытание на токсичность. Ниже

RU 2055834 C1

приводятся данные по токсичности некоторых соединений, заявленных в данной заявке. Испытания проводили на двух группах, каждая из пяти самцов крыс 1344 (в возрасте 7 недель), каждая крыса весила приблизительно 140-150 г. Испытуемое соединение вводили крысам в дозе 300 мг/кг массы тела ежедневно в течение 4 дней. Через 24 ч после последней дозы оценивалась смертность крыс.

Получены следующие результаты. Пример Соль Показатель смертности  
4 Щавелевой 0/5 кислоты  
12 Фумаровой 0/5 кислоты  
34 Щавелевой 0/5 кислоты

Эти результаты ясно показывают, что соединения являются совершенно нетоксичными в терапевтических дозах. Полученные выше результаты могут быть экстраполированы и на другие соединения заявки.

Получение соединений настоящего изобретения иллюстрируется следующими примерами, а получение некоторых исходных материалов в следующих ниже преаративных примерах.

**Пример 1.** Этил 3-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил} акрилат и оксалаты и фумараты на его основе.

**1(1) Этил 3-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил} акрилат**

0,87 г гидрата натрия (в виде 50%-ной (вес/вес) дисперсии в минеральном масле) в токе азота добавили к 90 мл безводного тетрагидрофурана. Затем к смеси при 0°C по каплям добавили 20 мл безводного раствора тетрагидрофурана, содержащего 4,01 г этилдиэтилфосфонатацетата, и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси при 0°C по каплям добавили 50 мл безводного раствора тетрагидрофурана, содержащего 5,65 г 1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидин-карбальдегида, полученного в соответствии с описанием Приготовления 1, затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. По истечении этого времени растворитель отогнали при пониженном давлении. К остатку добавили ледяную воду и смесь проэкстрагировали этилацетатом. Экстракт сконцентрировали путем перегонки при пониженном давлении и очистили путем хроматографирования на колонке из силикагеля. После элюирования 5 об. метанолом в метилхлориде получили 6,34 г (выход 91%) соединения, название которого дано в заголовке, в виде желтого масла.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$ ,  $^13\text{C}$ ) 6 м.д. 1,27 (3H, триплет); 1,46-2,33 (7H, мультиплет); 2,63 (2H, триплет); 2,78-3,07 (2H, мультиплет); 3,55 (2H, триплет); 4,18 (2H, квинтет); 5,34 (1H, широкий синглет); 5,79 (1H, дублет); 6,79-7,45 (8H, мультиплет). ИК-спектр поглощения ( $\text{CHCl}_3$ ).  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2920, 1705, 1650, 1600, 1500.

**1(2) Оксалат и фумарат.** Оксалат и фумарат соединения, название которого приведено в заголовке, получили путем растворения озаглавленного соединения в этаноле, добавления к раствору молярного эквивалента соответствующей кислоты с последующей фильтрацией выпавших кристаллов, температура плавления оксалата составляет 142-143 °C, а фумарата 154-156 °C.

**Примеры 2-20.** Согласно процедуре, описанной в примере 1(1), но с использованием соответствующих альдегидов и соответствующих эфиров фосфоновых кислот, были получены ниже перечисленные соединения, а затем в некоторых случаях на их основе были получены оксалаты или фумараты, согласно методике, описанной в примере 1(2).

**Пример 2.** Метил 3-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил} акрилат, оксалат. Этот продукт был получен с выходом 62% в виде кристаллов с температурой плавления 135-136 °C.

**Пример 3.** Метил 3-{1-[2-бензгидрилоксиэтил]-4-пиперидил} акрилат, оксалат. Этот продукт был получен с выходом 42% в виде кристаллов с температурой плавления 134-136 °C.

**Пример 4.** Этил 3-{1-[2-бензгидрилоксиэтил]-4-пиперидил} акрилат, оксалат. Этот продукт был получен с выходом 48% в виде кристаллов с температурой плавления 145-147 °C.

**Пример 5.** Метил 3-{1-[2-(4-хлорбензгидрилокси)этил]-4-пиперидил} акрилат, оксалат. Этот продукт был получен с выходом 100% в виде кристаллов с температурой плавления 158-160 °C.

**Пример 6.** Этил 3-{1-[2-(4-хлорбензгидрилокси)этил]-4-пиперидил} акрилат, оксалат. Этот продукт был получен с выходом 100% в виде кристаллов с температурой плавления 148-150 °C.

**Пример 7.** Этил 3-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил} метакрилат и его фумарат. Это соединения было получено с количественным выходом.

ИК-спектр поглощения ( $\text{CHCl}_3$ ).  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2910, 1695, 1600, 1500.

Затем был получен фумарат, температура плавления которого 108-110 °C.

**Пример 8.** Этил 3-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил}-2-пропаргилакрилат и его фумарат. Это соединения было получено с количественным выходом 54%.

ИК-спектр поглощения ( $\text{CHCl}_3$ ).  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2910, 1940, 1705, 1600, 1500.

Затем был получен фумарат этого соединения, температура плавления которого 81-83 °C.

**Пример 9.** Этил 5-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил}-2,4-пента-диеноат и его оксалат. Это соединения было получено с выходом 81%.

ИК-спектр поглощения ( $\text{CHCl}_3$ ).  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2950, 1705, 1645, 1510. Затем был получен оксалат с температурой плавления 137-140 °C.

**Пример 10.**

Этил-5-[1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил]-2-пентеноат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 84%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2925, 1705, 1650, 1605, 1505. Затем был получен оксалат с температурой плавления 136-138 °C.

Пример 11. Этил 5-[1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил]-2-метил-2-пентеноат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 98%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2925, 1700, 1605, 1510.

Затем был получен оксалат с температурой плавления 152-153 °C.

Пример 12. Этил 6-[1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил]-2-гексеноат и его фумарат. Это соединение было получено с выходом 72%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2900, 1705, 1650, 1600.

Затем был получен фумарат с температурой плавления 132-133 °C.

Пример 13. Этил 6-[1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил]-2-метил-2-гексеноат. Это соединение было получено с выходом 88%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2910, 1695, 1645, 1600, 1505.

(m/z) 484 (M+ ·1), 440, 393, 337, 267, 252.

Пример 14. Этил 8-[1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил]-2,4-октадиеноат. Это соединение было получено с выходом 84%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2900, 1695, 1635, 1600, 1500.

(m/z) 497 (M+ ·1), 452, 400, 279, 264, 251.

Пример 15. Этил-7-[1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил]-2-гептеноат. Это соединение было получено с выходом 34%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2950, 1715, 1655, 1610, 1510.

(m/z) 484 (M+ ·1), 440, 414, 298, 252.

Пример 16. Этил 4-[1-(2-бензгидрилоксиэтил)-4-пиперидил]-2-бутеноат. Это соединение было получено с выходом 71%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2925, 1710, 1645, 1600, 1510.

(m/z) 406 (M+ ·1), 362, 292, 225, 210.

Пример 17. Этил-4-[1-[2-(4-хлорбензгидрилокси)этил]-4-пиперидил]-2-бутеноат. Это соединение было получено с выходом 95%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2830, 1710, 1655, 1160, 1490.

(m/z) 442 (M+ ·1), 396, 225, 210.

Пример 18. Этил-4-[1-[2-(4-фторбензгидрилокси)этил]-4-пиперидил]-2-бутеноат. Это соединение было получено с выходом 71%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2930, 1710, 1645, 1605, 1510.

(m/z) 426 (M+ ·1), 360, 225, 210.

Пример 19. Этил-4-[1-[2-(4-метилбензгидрилокси)этил]-4-пиперидил]-2-бутеноат. Это соединение было получено с выходом 95%

и пиперидил]-2-бутеноат. Это соединение было получено с выходом 95%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2925, 1710, 1645, 1605, 1510.

(m/z) 406 (M+ ·1), 376, 306, 240, 225, 210.

Пример 20. Этил 4-[1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил]-2-бутеноат. Это соединение было получено с выходом 91%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2930, 1710, 1655, 1605, 1510.

(m/z) 444 (M+ ·1), 398, 225, 210.

Пример 21. Этил 3-[1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил]пропионат. К 30 мл этанола добавили 0,14 г 10% (вес) вес палладия на древесном угле и 1,569 г этил

3-[1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил]акрилата, полученного в соответствии с описанием примера 1), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 30 мин. По истечении этого времени катализатор отфильтровывали, а фильтрат освободили от растворителя, отогнав последний при пониженном давлении, в результате получили 1,46 г (93% выход) соединения, название которого дано в заголовке примера, в виде масла желтого цвета.

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2920, 1725, 1600, 1605.

Точка плавления указанного соединения составляет 137-139 °C.

Примеры с 22 по 34. Используя реакцию восстановления, описанную в примере 21 из соответствующих ненасыщенных соединений, которые сами были получены в соответствии с примерами со 2 по 20, в качестве исходных продуктов реакции, были получены нижеследующие соединения, которые в ряде случаев были переведены в соли по методике, описанной в примере 1 (2).

Пример 22. Этил 3-[1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил]-2-метилпропионат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 92%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2900, 1720, 1600, 1500. Затем был получен оксалат с температурой плавления 130-131 °C (температура разложения).

Пример 23. Этил-3-[1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил]-2-пропилпропионат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 67%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2950, 1725, 1610, 1510. Затем был получен его оксалат с температурой плавления 134-137 °C.

Пример 24. Этил 6-[1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил]валерат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 85%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2925, 1605, 1505. Затем был приготовлялся оксалат, плавящийся при 134-135 °C.

Пример 25. Этил

6-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил)-гексоат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 81%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2940, 1730, 1605, 1510. Затем был получен оксалат с температурой плавления 130-131°C.

**Пример 26.** Этил 6-(1-[2-бис(2-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил)-2-метил-гексаноат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 77%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2950, 2875, 1725, 1610, 1510. Затем был получен оксалат с температурой плавления 137-138°C.

**Пример 27.** Этил 8-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил)-октаноат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 79%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2940, 2875, 1730, 1605, 1510. Затем был получен оксалат с температурой плавления 119-120°C.

**Пример 28.** Этил 7-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил)-гепта-ноат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 42%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2950, 2875, 1730, 1610, 1510. Затем был получен оксалат с температурой плавления 120-121°C.

**Пример 29.** Этил 5-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил)-2-метил-валерат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 81%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2940, 1725, 1605, 1505. Затем был получен оксалат с температурой плавления 138-140°C.

**Пример 30.** Этил 4-(1-[2-бензгидрилоксиэтил]-4-пиперидил)бутират. Это соединение было получено с количественным выходом.

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2925, 1725, 1600, 1495. Затем был получен оксалат с температурой плавления 103-104°C.

**Пример 31.** Этил 4-(1-[2-(4-хлорбензгидрилокси)этил]-4-пиперидил)бутират. Это соединение было получено с выходом 96%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2975, 1730, 1605, 1455. Затем был получен оксалат с точкой плавления 117-119°C.

**Пример 32.** Этил 4-(1-[2-(4-фторбензгидрилокси)этил]-4-пиперидил)бутират. Это соединение было получено с количественным выходом.

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2930, 1725, 1605, 1510. Затем был получен оксалат с температурой плавления 119-120°C.

**Пример 33.** Этил 4-(1-[2-(4-метилбензгидрилокси)этил]-4-пиперидил)бутират. Это соединение было получено с количественным выходом.

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2930, 1730, 1600, 1505. Затем

приготавливался оксалат, имеющий т.пл. 114-115°C

**Пример 34.** Этил 4-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил)бутират и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 87%

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2940, 1730, 1610, 1510. Затем был получен оксалат с температурой плавления 143-145°C.

Такое же соединение с таким же ИК-спектром поглощения было также получено реакцией восстановления, описанной в примере 21, из этил 4-(4-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-пиперидилден)-бутано-ата, полученного в соответствии с описанием приготовления 19, с выходом 90%. Затем был получен оксалат с температурой плавления 138-140°C.

**Пример 35.** Этил 4-(1-[2-бис(4-хлорфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил)бутират. К 60 мл метилизобутилкетона добавили 9,68 г 1-бис(4-хлорфенил)метокси-2-хлорэтана, 0,43 г этил 4-(4-пиперидил)бутирата, способ получения которого описан в приложении 20), 1,8 г карбоната натрия и 0,05 г иодида натрия, и полученную смесь нагревали при кипении в течение 16 ч. По истечении этого времени смесь отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали, отогнав при пониженном давлении. Полученный остаток пропустили через хроматографическую колонку с силикагелем, в качестве элюента использовали этилацетат, в результате получили 1,0 г (97% выход) озаглавленного соединения в виде бледно-желтого масла.

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2925, 1730, 1600, 1495.

Затем согласно процедуре, описанной в примере 1(2), был получен оксалат этого соединения с температурой плавления 131-132°C.

**Пример 36.** 4-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил)-масляная кислота. К 15 мл этанола добавили 1,64 г этил 4-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил)бутирата, полученного в соответствии с описанием примера 34, и затем добавили 10 мл водного раствора 10 вес./объемн. гидроксида натрия, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь сконцентрировали, упарили ее при пониженном давлении, после чего полученный остаток разбавили водой. Довели pH до 4 добавлением водного раствора хлористоводородной кислоты, после чего смесь экстрагировали этилацетатом.

Кристаллы, выделившиеся из экстракта, перекристаллизовали из этанола, получив в результате 1,46 г (95% выход) соединения, название которого дано в заголовке примера, плавящегося при температуре 145-147°C.

ИК-спектр поглощения (KBr),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2938, 2873, 2700, 1720, 1603, 1507, 1223.

**Пример 37.** Бутил 4-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил)бутират. 2 мл бутанола и 0,10 г гидроксида натрия (в виде 55% вес./вес дисперсии в минеральном масле) добавили к раствору 0,80 г этил

RU 2055834 C1

RU 2055834 C1

4-[1-(2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил)-4-пиперидин]бутирата, полученного в соответствии с описанием примера 34, в 20 мл бутанола при комнатной температуре, а затем смесь перемешивали в течение 5 ч при температуре кипения. По истечении этого времени смесь охладили до комнатной температуры, затем в смесь вылили ледяную воду, и смесь после этого проэкстрагировали этилацетатом. Экстракты были промыты водой и высушены над безводным сульфатом натрия. Растворитель удалили упариванием при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматографии, пропуская через колонку с силикагелем, используя в качестве элюента этилацетат. В результате получили 0,38 г соединения, название которого дано в заголовке примера, в виде желтого масла.

ИК-спектр поглощения ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2930, 1725, 1605, 1505.

Следуя методике примера 1(2), был получен оксалат этого соединения с температурой плавления 128-130 °C.

Приготовление 1.

1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидинкарбальдегид. В этом приготовлении описаны три способа получения соединения, название которого дано в заголовке.

1а. К 400 мл тетрагидрофурана в токе азота добавили 75 мл 1 М раствор диизобутилалюминийгидрида в гексане, смесь охладили до -78 °C. Пока температура смеси была -15 °C к ней в течение 40 мин добавляли 20,25 г 1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидинкарбонитрила,

полученного в соответствии с описанием приготовления 4, полученную смесь затем перемешивали при -15 °C в течение 30 мин. Затем смесь оставили на ночь при комнатной температуре. По истечении этого времени смесь поместили в ледяную баню, добавили 15 мл метанола, затем 100 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. После этого реакционную смесь проэкстрагировали этилацетатом. Экстракт очистили методом хроматографии, пропуская его через колонку с силикагелем, используя в качестве элюента 3% объемн. раствор метанола в метилеңхлориде. В результате получили 14,67 г (72% выход) озаглавленного соединения в виде масляной субстанции.

ИК-спектр поглощения ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2930, 2820, 1895, 1725, 1605, 1505.

Спектр ядерного магнитного резонанса ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  м.д. 1,40-3,07 (9H, мультиплет); 2,63 (2H, триплет); 3,53 (3H, триплет); 5,32 (1H, синглет); 6,82-7,50 (8H, мультиплет); 9,70 (1H, синглет).

1б. К смеси 1,5 мл 10% вес./объемн. водного раствора хлористоводородной кислоты и 3 мл тетрагидрофурана добавили 420 мг 1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-метоксиметилдипиперидина, полученного в соответствии с описанием приготовления 5, полученную смесь затем перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. По истечении этого времени в реакционную смесь добавили воду и нейтрализовали ее добавлением 5% вес./объемн. водного раствора гидроксида натрия, после чего проэкстрагировали этилацетатом. Экстракт очищали путем хроматографирования на

колонке из силикагеля, используя в качестве элюента 3% объемн. раствор метанола в метилеңхлориде. В результате получили 434 мг (количественный выход) соединения, название которого дано в заголовке, в виде масла, свойства которого совпадают со свойствами продукта, полученного в стадии а.

1с. В 30 мл толуола в токе азота растворили 3,03 г этил

1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидинкарбоксилата, полученного в соответствии с описанием приготовления 8, полученный раствор охладили до -68 °C. К охлажденной смеси затем по каплям добавили 8,2 мл 1 М раствора диизобутилалюминийгидрида в гексане, в течение 10 мин, смесь перемешивали в течение 1 ч при -68 °C. По истечении этого времени к реакционной смеси добавили 2 мл метанола и 3 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Смесь затем проэкстрагировали этилацетатом, в результате получили озаглавленное соединение 2,47 г (выход 91%) в виде масла, свойства которого совпадают со свойствами соединения, полученного в стадии а.

Приготовление 2 и 3.

Процедура, подобная описанной в приготовлении 1, была повторена, за исключением того, что в качестве исходных материалов были использованы соответствующие соединения, в результате были получены соединения, приведенные ниже.

Приготовление 2.

1-(2-бензгидрилоксиэтил)-4-пиперидинкарбальдегид. Это соединение было получено с выходом 51%. Спектр ядерного магнитного резонанса в  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  м.д. 2,67 (2H, триплет); 3,59 (2H, триплет); 5,37 (1H, синглет); 9,64 (1H, синглет).

Приготовление 3.

1-[2-(4-хлорбензгидрилкси)этил]-4-пиперидинкарбальдегид. Это соединение было получено с выходом 49%.

Спектр ядерного магнитного резонанса в  $\text{CDCl}_3$ , м.д. 2,66 (2H, триплет); 3,57 (2H, триплет); 5,34 (1H, синглет); 9,64 (1H, синглет).

Приготовление 4.

1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидинкарбонитрил. В 15 мл диметилформамида растворили 2,13 г 1-бис(4-фторфенил)метокси-2-хлорэтана и 0,95 г 4-цианопиперидина. После этого к полученному раствору добавили 4,00 г безводного карбоната натрия и 0,08 г йодида натрия, смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре 130 °C. По истечении этого времени смесь вылили в ледяную воду, проэкстрагировали этилацетатом.

Полученный масляобразный экстракт очистили путем хроматографирования на колонке из силикагеля. В качестве элюента использовали смесь этилацетата и гексана, взятых в объемном соотношении 2:1. В результате получили 2,36 г (88% выход) соединения, название которого дано в заголовке.

ИК-спектр поглощения ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2950, 2240, 1670, 1605, 1510. Спектр ядерного магнитного резонанса ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  м.д. 1,73-2,08 (4H, мультиплет).

2,24-2,97 (5H, мультиплет); 2,66 (2H, триплет); 3,54 (2H, триплет); 5,33 (1H, синглет); 6,89-7,45 (8H, мультиплет).

#### Приготовление 5.

1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-метокси метилиденилпиперидин. Для приготовления раствора литийдиизопропиламида при температуре -78°C в токе азота 2,7 мл 1,6 М раствора бутиллития в гексане по каплям добавили к 440 мл диизопропиламина в растворе 10 мл тетрагидрофурана. Тем временем к 7 мл тетрагидрофурана добавили 1,086 г метоксиметилтрифенилфосфонийхлорида, полученную смесь охладили до -10°C. Затем к этой смеси добавили предварительно приготовленный диизопропиламид лития, после чего смесь перемешивали при -10°C в течение 30 мин. По истечении этого времени в реакционную смесь при -10°C прикапывали 5 мл раствора тетрагидрофурана, содержащего 1,01 г 1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидина, полученного в соответствии с описанием приготовления 6. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем оставили стоять на ночь при комнатной температуре, после чего сконденсировали, упарив растворитель при пониженном давлении. Затем к остатку добавили воду, после чего его проэкстрагировали этилацетатом. Полученную маслообразную субстанцию прохроматографировали на колонке из силикагеля. В качестве элюента использовали смесь этилацетата и гексана, взятых в объемном отношении 2:1. Получено 718 мг (66% выход) маслообразной субстанции желтого цвета.

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2940, 1710, 1690, 1605, 1505.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  м.д.: 1,93-2,87 (10H, мультиплет); 3,14-3,70 (2H, мультиплет); 3,54, (3H, синглет); 5,35 (1H, синглет); 5,79 (1H, широкий синглет); 6,89-7,44 (8H, мультиплет).

#### Приготовление 6.

1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидин. Это приготовление предусматривает два метода получения соединения, название которого дано в заголовке.

6а. 13,33 г

1-бис(4-фторфенил)метокси-2-хлорэтана и 9,22 г 4-пиперидон гидрохлорида растворили в 270 мл диметилформамида и к полученному раствору добавили 14,5 г безводного карбоната натрия и 0,5 г иодида натрия, после чего его перемешивали при 95°C в течение 20 ч. По истечении этого времени реакционную смесь вылили в ледяную воду и проэкстрагировали бензолом. Бензольный раствор проэкстрагировали 5%-ным (вс./об.) водным раствором хлористоводородной кислоты. К водной вытяжке добавили такое количество 10%-ного (вс./об.) водного раствора гидроксида натрия, чтобы сделать ее щелочной, после чего смесь проэкстрагировали бензолом. Маслообразную субстанцию, полученную из бензольного экстракта, очистили путем хроматографирования на колонке из силикагеля. В качестве элюента использовали 2 об смеси этанола и хлороформа. В результате получили 6,86 г (выход 42%)

соединения, название которого дано в заголовке, в виде маслообразной субстанции бледно-желтого цвета.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  м.д.: 2,43 (4H, триплет); 2,80 (6H, мультиплет); 3,60 (2H, триплет); 5,35 (1H, синглет); 7,02 (4H, триплет); 7,28 (4H, дублет дублетов). ИК-спектр поглощения (CDCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2960, 2800, 1710, 1605, 1505.

6б. В 160 мл метилхлорида растворили 6,63 мл оксалилхлорида и, раствор охладив до -60°C. При этой температуре к раствору добавили 36 мл раствора метилхлорида, содержащего 11,3 мл диметилсульфоксида. Затем к раствору при -60°C добавили 160 мл раствора метилхлорида, содержащего 11,5 г 1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидинола, полученного в соответствии с описанием приготовления 7, образовавшуюся смесь перемешивали в течение 15 мин. По истечении этого времени к реакционному раствору добавили 46 мл триэтиламина. Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры, после чего к ней добавили воду. Водный слой проэкстрагировали метилхлоридом и органический экстракт промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия. Затем при пониженном давлении отогнали растворитель. Полученный остаток очистили путем хроматографирования на колонке из силикагеля. В качестве элюента использовали смесь этилацетата и метилхлорида, взятых в объемном отношении 10:1. В результате получили 10,23 г (91% выход) озаглавленного соединения в виде маслообразной субстанции бледно-желтого цвета. Свойства этой субстанции те же, что и у продукта, полученного в стадии а.

#### Приготовление 7.

1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидинол. К 200 мл метилизобутилкетона добавили 14,1 г

1-бис(4-фторфенил)метокси-2-хлорэтана, 10,1 г 4-гидроксипиперидина, 12 г карбоната натрия и 0,2 г иодида натрия. Смесь нагревали при кипении в течение 4 ч. По истечении этого времени она была отфильтрована и растворитель удален путем отгонки при пониженном давлении. Полученный остаток очистили путем хроматографирования на колонке из силикагеля. В качестве элюента использовали смесь этанола и метилхлорида, взятых в объемном отношении 10:1. В результате получили 11,5 г (выход 69%) соединения, названия которого дано в заголовке, в виде маслообразной субстанции бледно-желтого цвета.

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 2920, 1600, 1505. Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  м.д.: 1,73 (4H, мультиплет); 2,25 (2H, триплет дублетов); 2,65 (2H, триплет); 2,88 (2H, триплет); 3,58 (2H, триплет); 3,69 (1H, мультиплет); 5,36 (1H, синглет); 7,01 (4H, триплет); 7,30 (4H, дублет дублет).

#### Приготовление 8.

1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидинкарбоксила. К 10 мл метилизобутилкетона добавили 1,43 г 1-бис(4-фторфенил)метокси-2-хлорэтана и 1,00 г этилизо, после чего реакционную смесь

нагревали при кипении в течение 5 ч вместе с 2,0 г карбоната натрия и 10 г иодида калия. По истечении этого времени смесь отфильтровали, и растворитель отогнали при пониженном давлении. Полученный остаток очистили путем хроматографирования на колонке из силикагеля. В качестве элюента использовали смесь гексана и этилацетата, взятых в объемном отношении 3:1. В результате получили 1,45 г (выход 71%) озаглавленного соединения в виде маслянистой субстанции.

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>).  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 2490, 1725, 1600, 1500. Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  м.д. 1,25 (3H, триплет); 1,7-2,5 (7H, мультиплет); 2,52 (2H, триплет); 2,88 (2H, мультиплет); 3,57 (2H, триплет); 4,13 (2H, квартет); 5,36 (1H, синглет); 7,0 (4H, триплет); 7,28 (4H, дублет дублетов).

Приготовления с 9 по 11. Процедура, подобная описанной в приготовлении 1с, была повторена, за исключением исходных материалов, в качестве которых были использованы эфиры, полученные в примерах 21, 34 и 24.

Приготовление 9. 3-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил}-пропио-нальдегид. Это соединение было получено с выходом 80% ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>).  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 2940, 1725, 1605, 1510.

Приготовление 10. 4-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил}-бути-нальдегид. Это соединение было получено с выходом 74% ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>).  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 2900, 1715, 1600, 1500.

Приготовление 11. 5-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил}-пента-наль. Это соединение было получено с выходом 76% ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>).  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 2925, 1720, 1605, 1505.

Приготовления с 12 по 16. Процедура, подобная описанной в приготовлении 10, была повторена, за исключением того, что было использовано соответствующее производное пиперидил-уксусной кислоты для получения нижеприведенных соединений.

Приготовление 12. 2-{1-[2-бензгидрилоксиэтил]-4-пиперидил}ацетальдегид. Это соединение было получено с выходом 55% ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>).  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 2930, 2830, 1725, 1605, 1490.

Приготовление 13. 2-{1-[2-(4-хлорбензгидрилокси)этил]-4-пиперидил}ацетальдегид. Это соединение было получено с выходом 79% ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>).  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 2930, 2830, 1725, 1605, 1495.

Приготовление 14. 2-{1-[2-(4-фторбензгидрилокси)этил]-4-пиперидил}ацетальдегид. Это соединение было получено с выходом 87% ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>).  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 2920, 2830, 1725, 1605, 1510.

Приготовление 15. 2-{1-[2-(4-метилбензгидрилокси)этил]-4-пиперидил}ацетальдегид. Это соединение было получено с выходом 73% ИК-спектр

поглощения (CHCl<sub>3</sub>).  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 2930, 1830, 1725, 1605, 1515.

Приготовление 16.

2-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил}-ацетальдегид. Это соединение было получено с выходом 32% ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>).  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 2920, 2820, 1725, 1605, 1510.

Приготовления 17 и 18. Следуя процедуре, описанной в приготовлении 8, были получены при взаимодействии соответствующего 1-(дифенилметокси)-2-хлорэтана и соединений этилпиперидинилацетата были получены соединения, приведенные ниже.

Приготовление 17. Этил 2-{1-[2-(4-фторбензгидрилокси)этил]-4-пиперидил}-ацетат. Это соединение было получено с выходом 52% ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>).  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 2925, 2800, 1725, 1605, 1500.

Приготовление 18. Этил 2-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиметил]-4-пиперидил}-ацетат. Это соединение было получено с выходом 65% ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>).  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 2925, 2800, 1730, 1605, 1510.

Приготовления 19. Этил 4-{4-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-пиперидил}-2-бутеноат. Следуя процедуре, описанной в примере 1(1), но используя 1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидон, полученный согласно описанию приготовления 6, и этил

диэтилфосфонокротонат, было получено соединение, заглавие которого дано в заголовке, с выходом 90% ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>).  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>: 2940, 2800, 1760, 1835, 1605, 1500.

Приготовление 20. Этил 4-{4-пиперидил}бутират. 20(а). Этил

4-{1-бензил-4-пиперидил}-2-бутеноат. К 4 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота добавили 0,583 г гидрида натрия (50% вэс/вэс дисперсия в минеральном масле), и смесь охладил водой. К охлажденной смеси по каплям добавили раствор 3,04 г этил 4-(диэтилфосфоно) кротоната в 5 мл

тетрагидрофурана, полученную смесь затем перемешивали в течение 30 мин. По истечении этого времени к смеси в течение 30 мин добавили раствор 1,84 г 1-бензил-4-пиперидона в 2 мл

тетрагидрофурана, при этом температура смеси была равной 0°C за счет охлаждения льдом, и смесь в течение 1 ч перемешивали при температуре 0°C. Затем в течение 2 ч смесь перемешивали при комнатной температуре, после чего ее концентрировали путем упаривания при пониженном давлении.

Остаток проэкстрагировали этилацетатом, и экстракт промыли водой. Растворитель отогнали при пониженном давлении. Остаток красно-коричневого цвета пропустили через колонку с силикагелем, в качестве элюента использовали смесь гексана и этилацетата, взятых в объемном отношении 5:1. В результате получили 0,81 г (выход 29%) соединения, название которого дано в заголовке, в виде масла бледно-желтого цвета.

ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>).  $\nu_{\text{макс}}$  см<sup>-1</sup>:



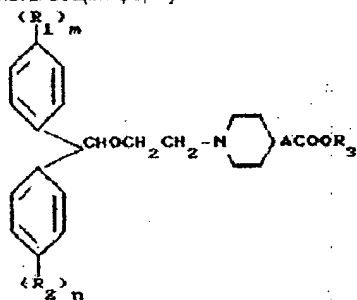
2950, 2800, 1700, 1640, 1610.

20(6). Этил 4-(4-пиперидил)бутират, 1,60 г этил

4-(1-бензил-4-пиперидилиден)-2-бутирата, полученного согласно описанию стадии а, приведенной выше, растворили в 30 мл этанола и перемешивали при комнатной температуре в присутствии 0,8 г катализатора 10% вес./вес. палладия на древесном угле, при давлении водорода равном 4 атмосферам в течение 2 ч. По истечении этого времени катализатор удалили из смеси путем фильтрования, а растворитель отогнали при пониженном давлении. В результате получили 0,7 г (63% выход) соединения, название которого дано в заголовке, в виде бесцветного масла, кипящего при 140 °C в мм Нг. ИК-спектр поглощения (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{max}}$ , см<sup>-1</sup>: 2920, 1725.

**Формула изобретения:**

1. Производные (бензгидрилоксиэтилпиперидил) алифатической кислоты общей формулы



где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> одинаковые или разные, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;  
R<sub>3</sub> - водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

А представляет собой алифатическую насыщенную или ненасыщенную, имеющую по крайней мере одну двойную или тройную углерод-углеродную связь, углеводородную группу с разветвленной или неразветвленной цепью, содержащую 2 - 8 атомов углерода, причем группа А содержит по крайней мере 2 атома углерода в линейной цепи между пиперидиновой группой или карбоксильной группой;

и и л имеют одинаковые значения или отличаются друг от друга и каждый равен 0 или 1,

или их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

2. Производные по п.1, где R<sub>1</sub> и/или R<sub>2</sub> - галоген.

3. Производные по п.1, где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> - каждый фтор.

4. Производные по п.1, выбранные из группы, содержащей метил-3-[1-(2-бис(4-фторфенил) метоксиэтил)-4-пиперидил] акрилат, этил-3-[1-(2-бис(4-фторфенил) метоксиэтил)-4-пиперидил]акрилат, этил-4-(1-[2-бис(4-фторфенил) метоксиэтил]-4-пиперидил)-бутират, этил-6-(1-[2-бис(4-фторфенил) метоксиэтил]-4-пиперидил)-гексаноат, этил-8-(1-[2-бис(4-фторфенил) метоксиэтил]-4-пиперидил)-октанат, этил-3-(1-[2-бис(4-фторфенил) метоксиэтил]-4-пиперидил)-2-метилпропионат,

этил-6-(1-[2-бис(4-фторфенил) метоксиэтил]-4-пиперидил)-2-метилгексаноат, этил-6-(1-[2-бис(4-фторфенил) метоксиэтил]-4-пиперидил)-2-гексаноат, бутил-4-(1-[2-бис(4-фторфенил) метоксиэтил]-4-пиперидил)бутират или их кислотно-аддитивные фармацевтически приемлемые соли.

40

45

50

55

60



Таблица 1

Пример	Соль	Величина дозы, п. о. мг/кг	Степень ингибирования, %
1	Оксалат	3,2	52
12	Фумарат	12,5 3,2	62 46
22	Оксалат	3,2	51
25	То же	3,2 0,8	63 43

Продолжение табл. 1

Пример	Соль	Величина дозы, п. о. мг/кг	Степень ингибирования, %
26	Оксалат	3,2 0,8	61 49
27	То же	3,2 0,8	71 41
34	—	3,2 0,8	76 60
Прототип соединения А		12,5	48

Примечание. Соединение А прототипа: малеат этил 2-[1-(2-дифенилметоксиэтил)-4-пиперидил]ацетата

Таблица 2

Пример	Соль	Доза, величина п. о., мг/кг	Величина эффективности, %
26	Оксалат	0,1	60
34	То же	0,4 0,1	80 60

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:



**BLACK BORDERS**



**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**



**FADED TEXT OR DRAWING**



**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**



**SKEWED/SLANTED IMAGES**



**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**



**GRAY SCALE DOCUMENTS**



**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**



**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**



**OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**